

# Клініко-морфологічна характеристика хронічного тазового болю у пацієнток з гіперпроліферативними захворюваннями статевих органів

Л.П. Грек, З.М. Дубоссарська

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро

Хронічний тазовий біль (ХТБ) є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем. Велика поширеність поєднаних доброякісних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку, таких, як генітальний ендометріоз, лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, що мають загальні клінічні прояви, а саме – ХТБ, аномальну маткову кровотечу, порушення репродуктивної функції, а також висока частота онкологічної патології репродуктивних органів у жінок молодого віку вимагають цілісного підходу до ведення пацієнток і комплексного вирішення даної проблеми. **Мета дослідження:** вивчення проліферативної та запальної активності залозистого та стромального компонентів еутопічного ендометрія (ЕЕ), наявності у ньому нервових волокон як механізмів формування ХТБ при генітальному ендометріозі у поєднанні з іншими доброякісними гормонозалежними захворюваннями статевих органів.

**Матеріали та методи.** Обстежено 85 жінок з ХТБ, зумовленого генітальним ендометріозом, лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія, хронічним салпінгітом і оофоритом у різних поєднаннях, та 35 жінок групи порівняння з аналогічною гінекологічною патологією без ХТБ. З метою об'єктивізації больового синдрому використовували 10-бальну візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Ехографію органів малого таза проводили апаратом Toshiba, Nemio17-pro. З метою вивчення молекулярних механізмів розвитку ХТБ визначали експресію ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2 в ЕЕ імуногістохімічним методом.

**Результати.** Провідну больову роль при поєднанні гінекологічної патології відводили захворюванню, що має найбільш виражені аллогенні анатомо-структурні особливості, що було визначено у 1-й групі з вираженим ХТБ за ВАШ (7–10 балів) порівняно з 2-ю та 3-ю групами ( $p < 0,001$ ). Формування ХТБ підтверджується наявністю рангових кореляційних зв'язків між рівнем больового синдрому за ВАШ та ІГХ-характеристиками, достовірними прямими зв'язками середньої сили з ER (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена –  $\rho = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), з PGR ( $\rho = 0,42$ ;  $p = 0,021$ ), з Ki-67 ( $\rho = 0,55$ ;  $p = 0,004$ ) та з COX-2 ( $\rho = 0,42$ ;  $p = 0,021$ ).

**Заключення.** На підставі проведених досліджень розширені уявлення про патогенез ХТБ при проліферативних захворюваннях статевих органів, що характеризується помірною експресією VEGF та високою експресією ER та PGR, Ki-67 та COX-2 і наявністю NF в ЕЕ. Це зумовлює розвиток ХТБ внаслідок досліджуваних критеріїв як окремо, так і в комбінації.

**Ключові слова:** хронічний тазовий біль, маркери морфогенезу, проліферативні захворювання статевих органів.

Хронічний тазовий біль (ХТБ), згідно з класифікацією хронічних больових синдромів Міжнародної асоціації з вивчення болю IASP (International Association of Study of Pain, версія 2012 року), є патологічним станом, що про-

являється постійним або циклічним болем у нижніх відділах живота і попереку не менше двох тижнів кожного місяця протягом 6 міс і більше [6, 11]. Тазовий біль – це біль у нижніх відділах живота і / або спини, і / або у ділянці таза. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) термін «тазовий біль» зустрічається у класі XVIII «Симптоми, ознаки та відхилення від норми, виявлені при клінічних та лабораторних дослідженнях, не класифіковані в інших рубриках», у блоці R10-R20 (біль у ділянці таза і промежини; біль, локалізований в інших ділянках, нижній частині живота). Біль як явище, пов'язаний з жіночими статевими органами і менструальним циклом, виділений у МКХ-10 в окрему категорію, що включає овуляцію, дисменорею, диспареунію, синдром передменструального напруження, вагінізм, інші уточнені і не уточнені стани (клас XIV, N94).

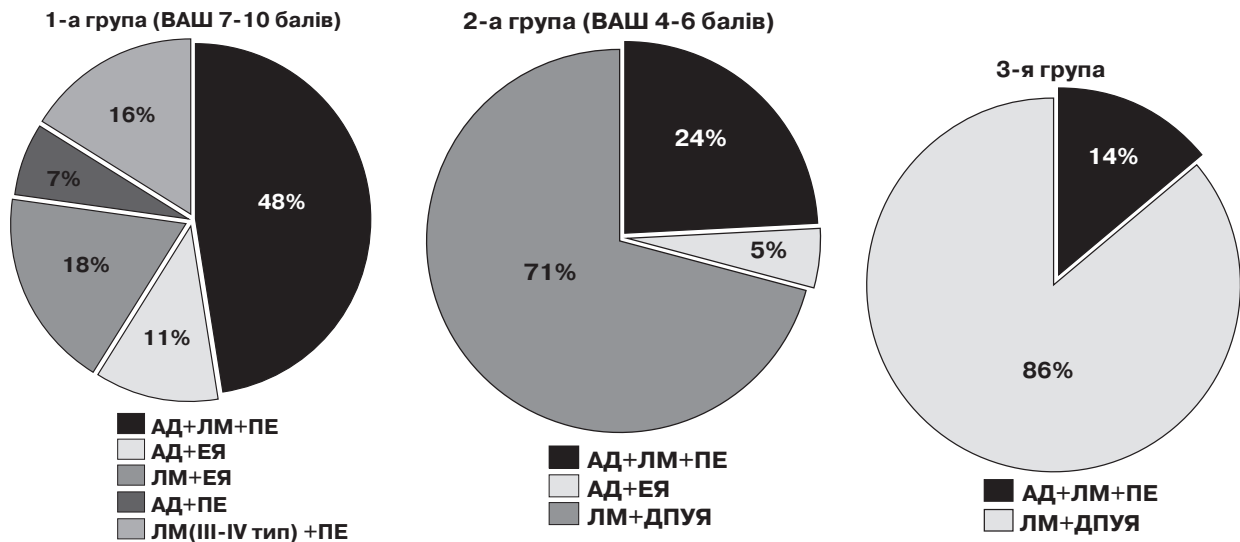
ХТБ є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем у пацієнток із генітальним ендометріозом, лейоміомою матки, запальними захворюваннями придатків матки, спайковим процесом органів малого таза, що обмежує працездатність і соціальну активність жінок. Більшість гінекологічних захворювань існує протягом тривалого часу до встановлення діагнозу, тому і супутній тазовий біль має хронічний характер [1, 4, 5]. ХТБ може поділятися на такі варіанти:

- 1) ХТБ, що супроводжує певні захворювання,
- 2) ХТБ за відсутності певних захворювань.

Для 1-го варіанта IASP запропоновано визначення «тазовий біль, пов'язаний з конкретним захворюванням»; для 2-го – «синдром ХТБ» [6]. Хронізація тазового болю призводить до порушень у системі регуляції больової чутливості, спричинює особливу форму «больової поведінки», зберігається навіть у разі усунення першопричини і супроводжується психоемоційними розладами, серед яких переважають тривожно-депресивні стани [2, 7].

Значна поширеність поєднаних доброякісних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку, таких, як генітальний ендометріоз, лейоміома матки, патологія ендометрія, що мають загальні клінічні прояви, а саме – ХТБ, аномальну маткову кровотечу (АМК), порушення репродуктивної функції, а також стабільно висока частота онкологічної патології репродуктивних органів у жінок молодого віку, що набуває більш агресивного перебігу і має незадовільний прогноз (Камінський В.В., 2018), вимагають цілісного підходу до ведення пацієнток і комплексного вирішення даної проблеми.

**Мета дослідження:** вивчення проліферативної та запальної активності залозистого та стромального компонентів еутопічного ендометрія (ЕЕ), наявності у ньому нервових волокон як механізмів формування ХТБ при генітальному ендометріозі у поєднанні з іншими доброякісними гормонозалежними захворюваннями статевих органів (ДГЗСО).



Мал. 1. Структура поєднаних ДГЗСО у тематичних групах з ХТБ (1-а і 2-а групи) і 3-й групі – порівняння, %

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 120 жінок з поєднаними ДГЗСО (генітальний ендометріоз, лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний сальпінгіт і оофорит) у різних поєднаннях. Визначено дві основні клінічні групи з ХТБ:

1-а група (n=44) – з тяжким больовим синдромом з оцінкою за ВАШ 7–10 балів,

2-а група (n=41) – з больовим синдромом помірної інтенсивності з оцінкою за ВАШ 4–6 балів,

3-я група – порівняння (n=35), без тазового болю.

Порівняльний розподіл на клінічні групи продемонстрував відсутність статистично значущих розбіжностей відповідно до наявності / відсутності ХТБ, за репродуктивним анамнезом та наявністю розбіжностей за віковими характеристиками, тривалістю захворювання ( $p \leq 0,005$ ).

Пацієнтки знаходилися на лікуванні у гінекологічному відділенні КЗ «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради, що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології і перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія». Під час проведення обстежень додержувалися біоетичних принципів; пацієнтки, яких було включено у загальну вибірку, надали письмову згоду щодо участі у дослідженні. Загальноклінічні методи дослідження проводили згідно з Наказами МОЗ України: № 582 від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»; № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»; № 319 від 06.04.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі».

З метою об'єктивізації больового синдрому використовували 10-бальну візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Ехографію органів малого таза, щитоподібної залози (за необхідності) проводили апаратом Toshiba, Nemio17-pro з використанням трансабдомінального конвексного датчика 3,0–5,0 МГц, у тому числі з функцією «тканинна гармоніка» при 4,6 і 5,0 МГц і вагінальним датчиком 7,5 МГц, енергетичного, імпульсно-хвильового доплера з кольорним доплерівським картуванням (КДК).

Морфологічний аналіз включав гістологічне дослідження мікропрепаратів еутопічного ендометрія (ЕЕ), забарвлених за стандартною методикою гематоксиліном і еозинном, та імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогенів (ЕР), прогестерону (PGR), індексу проліферації (ІП) Ki-

67, циклооксигенази-2 (COX-2), васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) (на зрізах товщиною 4 мкм відповідно до протоколів компанії-виробника ThermoScientific (TS), США), із використанням системи візуалізації Quanto та DAB Chromogen). Оцінювання гістологічної будови та одержаних імуногістохімічних реакцій проводили за допомогою мікроскопа LeicaDM 2000 при збільшенні 100, 400, 1000. Для маркерів ER ab-1 (клон sp1, TS, розведення 1:200), PGR (клон YR85, TS, розведення 1:200), Ki-67 (клон sp6, TS, розведення 1:250) як специфічну реакцію розцінювали коричневе ядерне забарвлення, для первинних антитіл VEGF ab-1 (поліклон, TS, розведення 1:800), COX-2 (клон sp21, TS, розведення 1:100), NF (DAKO Cytomation) – мембранне та/чи цитоплазматичне забарвлення залозистого компонента ендометрія. Характер експресії імуногістохімічних маркерів аналізували напівкількісним методом. Для Ki-67 підраховували відсоток клітин із специфічним забарвленням зі 100 клітин у не менш ніж 10 полях зору при збільшенні 400.

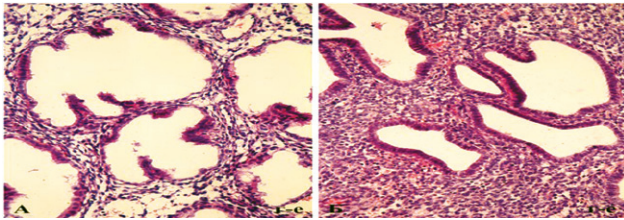
Проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ), лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ), регресійний аналіз з розрахунком множинних ( $R$ ) і парціальних (часткових) коефіцієнтів кореляції ( $r$ ), коефіцієнтів детермінації ( $R^2$ ).

Для статистичного оброблення даних використовували варіаційні методи, параметричні та непараметричні методи статистики. Статистичне оброблення проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та програмного пакета MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017).

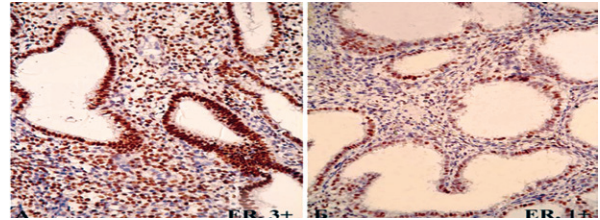
### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток 1-ї групи становив  $37,05 \pm 1,58$  року проти  $41,05 \pm 1,08$  року у 2-й групі та  $41,94 \pm 1,89$  року у 3-й групі. Переважання пацієнток вікової групи  $37,05 \pm 1,58$  року у 1-й групі порівняно з більш старшими жінками у 2-й та 3-й групах можна пояснити наявністю інтенсивного та прогресуючого перебігу ХТБ, у зв'язку з чим його активність проявлялася вже протягом раннього періоду (від 0,6 до 3 років), на відміну від пацієнток 2-ї та 3-ї груп, де симптоматика захворювань (порушення оваріально-менструального циклу, АМК, гіперпластичні процеси ендометрія, аденоміоз, лейоміома матки) проявляється здебільшого у пізньому репродуктивному віці.

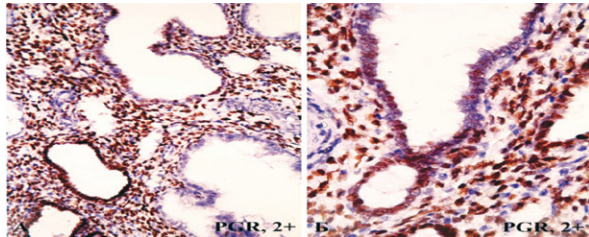




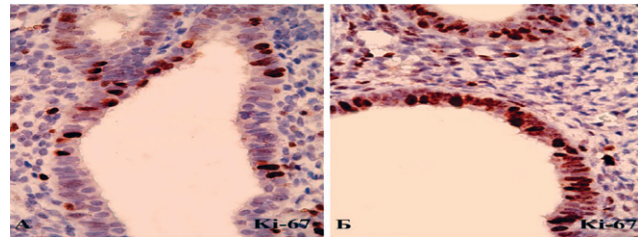
**Мал. 2. Випадки ЕЕ із гіперпластичними змінами, забарвлення гематоксиліном та еозином ( $\times 400$ ):**  
**А – гіперплазія ендометрія без атипії;**  
**Б – порушення проліферації ендометрія**



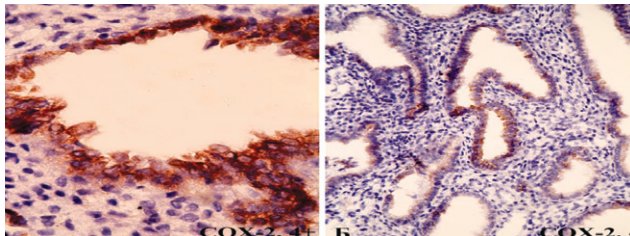
**Мал. 3. Експресія ER у випадках ЕЕ із гіперпластичними змінами, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксиліном ( $\times 400$ ):** А – висока експресія ER у залозах ( $H > 200$ );  
 Б – низька експресія ER у залозах ( $H < 100$ )



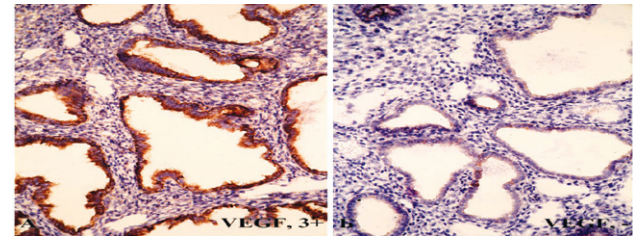
**Мал. 4. Експресія PGR у залозах у випадках ЕЕ із гіперпластичними змінами, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксиліном ( $\times 1000$ ):**  
**А – висока проліферативна активність;**  
**Б – низька проліферативна активність**



**Мал. 5. Експресія Ki-67 у залозах та у стромі у випадках ЕЕ із гіперпластичними змінами, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксиліном ( $\times 400$ ):** А – гетерогенний характер забарвлення залоз, низька проліферативна активність стромі; Б – гетерогенний характер забарвлення залоз, висока проліферативна активність



**Мал. 6. Експресія COX-2, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксиліном ( $\times 400$ ):**  
**А – виражене мембранне та цитоплазматичне фарбування залоз ЕЕ (3+);** Б – негативна / слабопозитивна реакція (0)



**Мал. 7. Експресія VEGF, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксиліном ( $\times 1000$ ):** А – помірно виражене, переважно, фарбування залоз ЕЕ (3+); Б – слабкої інтенсивності мембранне та цитоплазматичне фарбування залоз ЕЕ (1+)

Аналіз результатів обстеження хворих за частотою нозології згідно з МКХ-10 засвідчив, що у клінічних групах спостерігалися хворі на аденоміоз – N 80,0; ендометріоз яєчника – N 80,1; лейоміому матки – D 25,0, гіперплазію ендометрія без атипії (порушення проліферації) – N 85,0, доброякісні кісти яєчника – N 83,1, хронічний сальпінгіт, оофорит – N 70,1 у різних поєднаннях. Поєднання аденоміозу (АМ) з лейоміомою матки (ЛМ) і патологією ендометрія (ПЕ) (порушення проліферації / гіперплазія без атипії) найчастіше діагностували у 1-й групі – 47,70% порівняно з 2-ю групою – 24,35% та 3-ю групою – 14,29% ( $p < 0,001$ ). Частота поєднання ендометріозу яєчників (ЕЯ) з АД та ЛМ спостерігалась відповідно у 11,36% та 18,18% жінок у 1-й групі проти 4,87% – у 2-й ( $p < 0,001$ ). Вузлово-формна АМ та ЛМ тип III і IV (за клініко-ультразвуковою класифікацією ЛМ) у поєднанні з ПЕ спостерігалась у пацієнток 1-ї групи відповідно у 6,81% та у 15,9% жінок. Поєднання лейоміому матки з іншими проліферативними захворюваннями статевих органів (гіперплазія ендометрія, доброякісні пухлинні утворення яєчників – ДПУЯ) визначали у 3-й та 2-й групах відповідно у 88,57% та 70,78% випадків (мал. 1).

Отже, провідну больову роль при поєднаній гінекологічній патології відводили захворюванню, що має найбільш виражені аллогенні анатомо-структурні особливості [7, 13], що було визначено у 1-й групі з вираженим ХТБ за ВАШ (7–10 балів).

Аналіз характеристики менструальної функції у пацієнток з ХТБ виявив порушення оваріально-менструального циклу за типом первинної дисменореї у 75% пацієнток та вторинної дисменореї – у 25% жінок у 1-й групі та відповідно у 34,14% та 36,58% – у 2-й групі порівняно з групою без тазового болю, де діагностували лише поодинокі випадки первинної дисменореї ( $p < 0,01$ ). Частота АМК у 1-й групі визначена у 60,28% хворих; у 2-й групі – у 58,53% та 3-й групі – у 48,57%. Випадки гіперплазії ендометрія (без атипії) за даними патоморфологічного дослідження визначено у 1-й групі – 52,27%, у 2-й групі – 51,20%, у 3-й групі – 20,0%.

Аналіз стану порушення репродуктивної функції засвідчив, що за частотою випадків первинної, вторинної безплідності та невиношування вагітності переважали пацієнтки основних груп – 34,11% порівняно з жінками без тазового болю – 25,71%.

З метою визначення патогенетичних механізмів ХТБ, зумовленого поєднаними проліферативними захворюваннями статевих органів, було вивчено молекулярно-біологічні особливості ЕЕ. Для визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів та біомаркерів шляхом проведення імуногістохімічних досліджень із загальної кількості обстежених жінок ( $n=120$ ) методом випадкової вибірки за основними параметрами (віком, особливостями гінекологічного та соматичного анамнезу тощо) відібрано 30 жінок з трьох груп. Це забезпечило отримання квотної репрезентативної вибірки для про-

ведення додаткових ресурсовитратних досліджень. Серед досліджуваних 30 спостережень пацієнток з ХТБ з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями статевих органів (АМ+ЛМ+ІЕ) визначили 19 (63,33%) випадків із гіперплазією без атипії та 11 (37,77%) випадків із порушеною проліферацією ендометрія, спираючись на діагностичні критерії класифікації пухлин та передпухлинних процесів ендометрія ВООЗ (мал. 2).

Серед них на користь гіперплазії без атипії свідчать:

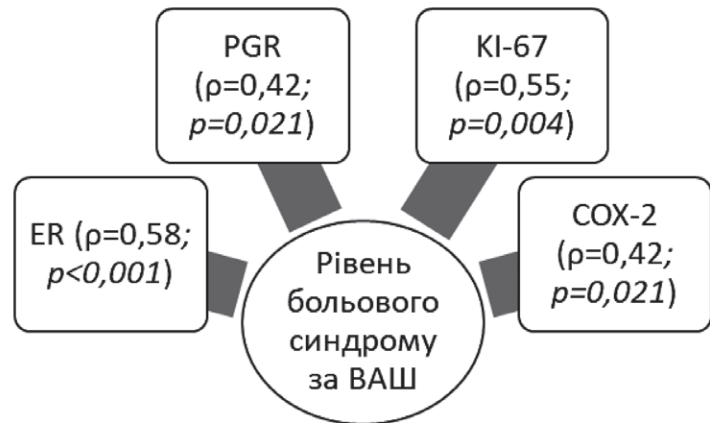
- збільшення кількості залоз зі змінним залозисто-стромальним співвідношенням більш ніж 1:1,
- різний розмір та форма залоз із різною кількістю строми між ними,
- ущільнення залоз із формуванням скупчень «back-to-back»,
- w-епітелій – стратифікований залозистий із частими фігурами мітозу.

Головною диференційно-діагностичною рисою порушеної проліферації ендометрія є збереження залозисто-стромального співвідношення менш ніж 1:1. Експресії ER у залозах ЕЕ був притаманний гетерогенний характер (див. мал. 2), що включає два варіанти. По-перше, спостерігався різний відсоток позитивних епітеліальних клітин при різній тяжкості ХТБ. По-друге, за умов наявності коричневого фарбування практично у всіх ядрах зафіксовано різні значення H-score – від 128 до 239 (92% та 96% відповідно), що істотно відрізняються та належать до різних груп із помірним (ВАШ 4–6 балів) та високим (ВАШ 7–10 балів) визначеннями болювого синдрому. Щодо експресії ER у стромі, то можна зазначити суттєву перевагу у більшості спостережень (20 із 30 випадків – 66,67%) H-score у залозах порівняно зі строю (p=0,002). Також не встановлено статистично значущої залежності між рівнем за ВАШ та експресією ER у стромі; p>0,05 (мал. 3).

Однією з головних характеристик експресії PGR у залозах ЕЕ було подібне співвідношення із розподіленням за експресією ER, у тому числі і наявність гетерогенного її характеру за обома варіантами (мал. 4).

Частка помірної експресії PGR у залозах ЕЕ найбільша як серед загального числа обстежених (53,33%), так і серед жінок з різною вираженістю болювого синдрому: 50,0% при низькому та високому рівні за ВАШ та 58,33% – при помірному. Статистично значущих розбіжностей у структурі розподілення експресії PGR у залозах ЕЕ обстежених жінок з ХТБ не визначено (p>0,05). Як і для ER, у PGR наявний середній асоціативний зв'язок з оцінками рівня за ВАШ (V=0,32).

Головною відмінністю між експресією антигів до рецепторів стероїдних гормонів є реакція строми. Якщо для ER відзначено у більшості випадків значну різницю між індексом H-score залоз та строми на користь перших, то експресія PGR характеризувалась відсутністю такої переваги. Експресія у стромі була суттєво (більше 10,0%, що відповідає характеристиці середньої фази проліферації) меншою від цього показника у залозах у 30,0%, приблизно відповідала йому – у 14 випадках з 30 (46,67%) та була більшою – у 7 випадках з 30 (23,33%). Отже, спираючись на дані порівняльного аналізу, можна зазначити, що фактором для поширення ендометрія поза внутрішній шар міометрія є функціональна активність на ER залоз та PGR як залоз, так і строми відносно рівню мірою. Тому з цих позицій у патогенезі ендометріозу найбільш переконливою теорією є концепція інвагінації базального ендометрія у міометрій внаслідок дисфункції ендометрій-міометрального інтерфейсу [9]. Процесу інвагінації ендометріальної тканини значно сприяють порушення молекулярних механізмів апоптозу, проліферації, неопангiогенезу та експресії матриксних металопротейназ [13].



Мал. 8. Кореляційні зв'язки між рівнем болювого синдрому за ВАШ та ІГХ-характеристиками (за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена – ρ)

Щодо проліферативної активності строми, також спостерігалася вогнищева більша експресія. Так, мінімальне та максимальне значення Ki-67 у стромі ЕЕ становило від 2,0% до 21,0%, середній рівень – 9,24±0,94 (4,72)%. Середні значення Ki-67 у залозах були достовірно вищими (p=0,019) і становили 12,27±0,98 (4,98)%. Необхідно підкреслити, що випадки із найвищими показниками Ki-67 у стромі мали найвищі значення й ПП залоз (мал. 5). Хоча у трьох (10,0%) випадках спостерігалася більша проліферативна активність строми, ніж залозистого епітелію. Це підтверджується наявністю прямого середньої сили кореляційного зв'язку між рівнями Ki-67 у залозах та у стромі (r=0,62; p=0,001).

Більшість спостережень з ПП більше 20,0% у залозах характеризувались високим показником за ВАШ – 66,67%. Проте справедливим буде вказати на наявність спостережень із високим рівнем болювого синдрому та низьким показником Ki-67 – 16,67%. Щодо строми досліджуваного ЕЕ, можна зазначити такі самі особливості експресії показника проліферативної активності. Отже, існує пряма залежність: чим більше значення Ki-67, тим більше рівень болювого синдрому за ВАШ за умов наявності АМ. Цей зв'язок було підтверджено статистично як пряма середньої сили залежність (r=0,60; p=0,002) для залоз, тоді як для ПП строми та ВАШ статистично значущих зв'язків не встановлено (r=0,36; p>0,05).

COX-2 є індукованим ферментом, що бере участь у багатьох клітинних процесах, серед яких: взаємодія клітин із факторами росту, пухлинними промоторами та цитокінами [8, 14]. Проте у цьому дослідженні переважно цікавило наступне: збільшення концентрації цього ензиму як результату стимуляції цитокінів пояснює його роль у продукції простагландинів. З огляду на це вивчення експресії COX-2 у залозах ЕЕ представляло інтерес як дослідження однієї з ланок регуляції імунної відповіді та утворення вогнища хронічного запалення [14]. У більшій частині досліджуваних спостережень із верифікованим ХТБ відзначали помірно виражену (3+) та виражену (4+) експресію COX-2 у залозистому епітелії – 60,0%. У групі з високим рівнем болювого синдрому за ВАШ фіксували найбільшу кількість випадків з вираженою реакцією біомаркера (57,14%). У групі помірного рівня болю 50,0% припадає на слабопозитивну реакцію, а 16,67% – на помірно позитивну реакцією експресії COX-2. При незначному болювому синдромі половину спостережень становили випадки негативної / слабопозитивної реакції (1+) біомаркера (мал. 6).

Наявність залежності між оцінкою за ВАШ та характером забарвлення на COX-2 підтверджується відносно сильним асоціативним зв'язком між ними (V=0,44).



Наступним імуногістохімічним показником вивчали VEGF – маркер, що є гомодимерним глікопротеїном та, визначаючи фіксовані на мембрані та у цитоплазмі клітинні фактори росту ендотелію, бере участь в ангиогенезі [3]. У даному дослідженні визначали роль ангиогенезу як імовірного показника впливу на ХТБ (мал. 7). Було виявлено, що виражена реакція була характерною для 42,86% випадків із високим рівнем за ВАШ, тоді як у групі із помірним рівнем за ВАШ найбільшу частку становили випадки з помірно позитивною реакцією із VEGF – 58,33%.

У групі з низьким рівнем больового синдрому за ВАШ найбільшу частку становила помірно позитивна реакція (3+), що відповідала ( $p=0,632$ ) структурі розподілення маркера в інших групах та серед усіх обстежених, де спостерігається зміщення у бік помірно позитивної (див. мал. 7) та вираженої реакції, – 70,0%.

Відзначається відсутність статистично значущих розбіжностей у структурі розподілення експресії VEGF у ЕЕ ( $p>0,05$ ) та наявність середнього асоціативного зв'язку маркера з оцінками рівня за ВАШ ( $V=0,35$ ). Отримані дані співпадають з даними інших дослідників [10], що свідчать про те, що симптоми тазового болю при АМ у поєднанні з ДГЗСО не корелюють з клітинною експресією VEGF.

Останнім ІГХ-критерієм було визначення нейрофіламентів (NF) у ЕЕ. Спираючись на опубліковані результати значення морфофункціонального стану ЕЕ для формування центральної сенситизації без наявного зв'язку із периферійною стимуляцією, метою було довести можливість формування «нейронального спраутінга» у ЕЕ як однієї з причин змін у корі головного мозку. Отримані результати виявили лише поодинокі нервові волокна із експресією NF у більш ніж 5% клітин у ЕЕ. Через незначну кількість спостережень не можна було розподілити їх за критерієм рівня за ВАШ, але були визначені високі показники ER, помірно високі значення RGR, підвищена вогнищева експресія Ki-67 та COX-2 (3+). Такі особливості свідчать на користь теорії залучення ЕЕ до формування центральної сенситизації під час розвитку синдрому ХТБ при проліферативних захворюваннях статевих органів.

Отже, у більшості випадків експресія ER зі значенням H-score більше 200 асоціюється із вираженим больовим синдромом, а H-score від 100 до 200 – із помірно вираженим больовим синдромом за ВАШ. У половині випадків із незначною кількістю рецепторів до естрогену у залозах ендометрія

(H-score<100) скарги на біль були відсутні чи мали несуттєвий характер. Якщо для ER визначали у більшості випадків значну різницю між індексом H-score залоз та строми на користь перших, то експресія PGR характеризувалась відсутністю такої переваги.

Спираючись на дані порівняльного аналізу, можна констатувати, що фактором для поширення ендометрія поза внутрішній шар міометрія є функціональна активація на PGR, як залоз, так і строми відносно рівною мірою. Також необхідно відзначити пряму залежність: чим більше значення Ki-67, тим більше рівень больового синдрому за ВАШ за умови наявності АМ у поєднанні з іншими ДГЗСО. Цей зв'язок було підтверджено статистично як пряма середньої сили залежність ( $r=0,60$ ;  $p=0,002$ ) для залоз, тоді як для П строми та ВАШ статистично значущих зв'язків не встановлено ( $r=0,36$ ;  $p>0,05$ ).

У більшій частині досліджуваних спостережень із верифікованим ХТБ відзначали помірно виражену (3+) та виражену (4+) експресію COX-2 у залозистому епітелії – 60,0% випадків. Але головним висновком аналізу експресії даного маркера та рівня за ВАШ є статистично верифікована пряма помірної сили залежність між ними ( $p=0,42$ ;  $p=0,020$ ), тобто визначення помірного та високого рівня експресії COX-2 відповідало переважно високому рівню за ВАШ (мал. 8).

## ВИСНОВКИ

На підставі проведених досліджень розширені уявлення про патогенез хронічного тазового болю (ХТБ) при проліферативних захворюваннях статевих органів, що характеризується помірною експресією VEGF та високою експресією ER та PGR, Ki-67 та COX-2 і наявністю NF у ЕЕ. Це зумовлює розвиток ХТБ внаслідок досліджуваних критеріїв як окремо, так і в комбінації і підтверджено достовірними прямими кореляційними зв'язками середньої сили. Провідна больова роль при поєднаній гінекологічній патології відводилася захворюванню, що має найбільш виражені аллогенні анатомо-структурні особливості.

**Перспективи подальших досліджень.** Під час обстеження пацієнток з ХТБ, зумовленого поєднаною проліферативною патологією статевих органів, обґрунтована доцільність розширення діагностичного алгоритму з визначенням імуногістотипу еутопічного ендометрія для визначення персоналізованої терапії цього поширеного контингенту хворих.

## Клинико-морфологическая характеристика хронической тазовой боли у пациенток с гиперпролиферативными заболеваниями половых органов

Л.П. Грек, З.М. Дубоссарская

Хроническая тазовая боль (ХТБ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Большая распространенность сочетанных доброкачественных заболеваний половых органов у женщин репродуктивного возраста, таких, как генитальный эндометриоз, лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, имеющих общие клинические проявления, а именно – ХТБ, аномальные маточные кровотечения, нарушение репродуктивной функции, а также высокая частота онкологической патологии репродуктивных органов у женщин молодого возраста требуют целостного подхода к ведению таких пациенток и комплексного решения данной проблемы.

**Цель исследования:** изучение пролиферативной и воспалительной активности железистого и стромального компонентов еутопического эндометрия (ЭЭ), наличия в нем нервных волокон как механизмов формирования ХТБ при генитальном эндометриозе в сочетании с другими доброкачественными гормонозависимыми заболеваниями половых органов.

**Материалы и методы.** Обследовано 85 женщин с ХТБ, обусловленной генитальным эндометриозом, лейомиомой матки, гиперплазией эндометрия, хроническим сальпингитом и оофоритом в различных сочетаниях, и 35 женщин группы сравнения с аналогич-

ной гинекологической патологией без ХТБ. С целью объективизации болевого синдрома использовали 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Эхографию органов малого таза проводили аппаратом Toshiba, Nemio17-pro. С целью изучения молекулярных механизмов развития ХТБ определяли экспрессию ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF в ЭЭ иммуногистохимическим (ИГХ) методом.

**Результаты.** Основная болевая роль при сочетанной гинекологической патологии принадлежит заболеванию с выраженными аллогенными анатомо-структурными особенностями, что имело место в 1-й клинической группе в сравнении со 2-й и 3-й группами ( $p<0,001$ ). Формирование ХТБ подтверждается наличием ранговых корреляционных связей между уровнем болевого синдрома по ВАШ и ИГХ-характеристиками, достоверными прямыми связями средней силы с ER (коэффициент ранговой корреляции Спирмена –  $p=0,58$ ;  $p<0,001$ ), с PGR ( $p=0,42$ ;  $p=0,021$ ), с Ki-67 ( $p=0,55$ ;  $p=0,004$ ) и с COX-2 ( $p=0,42$ ;  $p=0,021$ ).

**Заключение.** На основании проведенных исследований расширены представления о патогенезе ХТБ при пролиферативных заболеваниях половых органов, что характеризуется умеренной экспрессией VEGF, высокой экспрессией ER и PGR, Ki-67 и COX-2, наличием NF в ЭЭ. Это обуславливает развитие ХТБ вследствие исследуемых критериев как в отдельности, так и в комбинации.

**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, пролиферативные заболевания половых органов, маркеры морфогенеза.

**Clinical and morphological characteristics of chronic pelvic pain in patients with hyperproliferative diseases of the genitals**  
**L.P. Grek, Z.M. Dubossarskaya**

Chronic pelvic pain is one of the most significant medical and social problems. The high prevalence of concomitant benign genital diseases in women of reproductive age are genal endometriosis, uterine fibroids, endometrial hyperplasia with common clinical manifestations, namely chronic pelvic pain, abnormal uterine bleeding, impaired reproductive function, and a high frequency of cancer pathology of the reproductive organs in young age that require a holistic approach to patient management and comprehensive problem solving.

**The objective:** to investigate the proliferative and inflammatory activity of the glandular and stromal components of the eutopic endometrium (EE), the presence of nerve fibers in it as mechanisms for the formation of CPP in genal endometriosis in combination with other benign hormondependent diseases of the genitals

**Materials and methods.** The study involved 85 women with chronic pelvic pain due to genal endometriosis, uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, chronic salpingitis and oophoritis in various combinations, and 35 women by the comparison group with similar gynecological pathology without CPP. In order to objectify

pain syndrome, a 10-point visual analogue scale (VAS) was used. Echography of the pelvic organs, the thyroid gland (if necessary) was performed by the Toshiba, Nemio17-pro apparatus. In order to study the molecular mechanisms of the development of CPP, the expression of ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF in the eutopic endometrium was determined by immunohistochemistry.

**Results.** The leading painful role in combined gynecological pathology was assigned to diseases in clinical group 1, which had the most pronounced algogenic anatomical and structural features. Formation of CPP is confirmed by the presence of rank correlations between the level of pain syndrome in VAS and immunohistochemistry characteristics with reliable direct connections of average strength with the ER (Spearman's coefficient of correlation  $\rho=0.58$ ;  $p<0.001$ ), with PGR ( $\rho=0.42$ ;  $p=0.021$ ), with Ki-67 ( $\rho=0.55$ ;  $p=0.004$ ) and with COX-2 ( $\rho=0.42$ ;  $p=0.021$ ).

**Conclusions.** The concept of the pathogenesis of CPP in proliferative genital diseases has been expanded. It is characterized by moderate expression of VEGF, high expression of ER and PGR, Ki-67 and COX-2, with NF in EE; which determines the development of CPP by the criteria being studied, both individually and in combination.

**Key words:** chronic pelvic pain, proliferative diseases of the genitals, morphogenesis markers.

**Сведения об авторах**

**Грек Людмила Прокофьевна** – Кафедра семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, 49000, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (067) 915-54-47. E-mail: Mila\_Grek@3g.ua  
<http://orcid.org/0000-0003-4650-547X>

**Дубоссарская Зинаида Михайловна** – Кафедра семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, 49000, г. Днепр, ул. Вернадского, 9

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль – женская проблема / И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2017. – № 3. – С. 62–67.
- Стеняева Н.Н. Хроническая тазовая боль: психосоматические аспекты / Н.Н. Стеняева, И.А. Аполихина // Consilium Medicum. – 2012. – № 6. – С. 19–20.
- Оразов М.Р. Некоторые механизмы, предопределяющие стимуляцию роста сосудов и нервов у пациенток с аденомиозом / М.Р. Оразов, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко // Матеріали Міжнародної науково-практичної конф. «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика». – Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. – С. 79–82.
- Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г.Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 83–86.
- Яроцкая Е.Л. Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения / Е.Л. Яроцкая // Consilium Medicum. – 2016. – № 6. – С. 82–86.
- A classification of chronic pain for International Classification of Diseases (ICD-11) Pain. 2015 Jun; 156(6): 1003–1007. doi: 10.1097/j.pain.000000000000160
- Cheong Y. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy / Y. Cheong, R. William Stones. // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2006. – № 20. – P. 695–711.
- Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors / H.N. Jabbour, S.A. Milne, A.R. Williams [et al.] // Br J Cancer. – 2001. – Vol. 85, № 7. – P. 1023–31.
- Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis / J. Ferenczy // Hum Reprod Update. – 1998. – № 4 (4). – P. 312–22.
- Garcia-Manero M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and ovarian endometriosis: correlation between VEGF serum levels, VEGF cellular expression, and pelvic pain / M. Garcia-Manero, J.L. Alcazar, G. Toledo // Fertil Steril. – 2007. – Vol. 88, № 2. – P. 777–782.
- Merskey H. and Bogduk N. (1994) Classification of Chronic Pain. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle. <http://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698276>
- Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer / B.A. Pockaj, G.D. Basu, L.B. Pathangey [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 328–39.
- The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? / I. Brosens, I. Derwig, J. Brosens [et al.] // Hum Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 569–74. 341.
- Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas / C.E. Eberhart, R.J. Coffey, A. Radhika [et al.] // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107, № 4. – P. 1183–8.

Статья поступила в редакцию 01.02.2019